

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel TAILLANDIER

Né le 29 juillet 1903, à Le Pertre (L.-et-V.)

Licencié ès Sciences

Pharmacien Supérieur de l'Université de Paris

Ex-élève de l'Institut Pasteur et des Services
dermatologiques des Hôpitaux de Paris

Etude sur la Toxicité
de quelques nouveaux Composés
organiques du Mercure

Président : M. TIFFENEAU, professeur

ÉDITIONS MÉDICALES NORBERT MALOINE

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

..... PARIS, 1931

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

ANNÉE 1931

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Michel TAILLANDIER

Né le 29 juillet 1903, à Le Pertre (I.-et-V.)

Licencié ès Sciences

Pharmacien Supérieur de l'Université de Paris

Ex-élève de l'Institut Pasteur et des Services
dermatologiques des Hôpitaux de Paris

Etude sur la Toxicité
de quelques nouveaux Composés
organiques du Mercure

Président : M. TIFFENEAU, professeur

ÉDITIONS MÉDICALES NORBERT MALOINE

27, RUE DE L'ÉCOLE-DE-MÉDECINE, 27

..... PARIS, 1931

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	ROUVIÈRE.
Anatomie médico-chirurgicale et chirurgie expérimentale . .	GRÉGOIRE.
Physiologie.	BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale.	DESGREZ.
Bactériologie	LEMIERRE.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales.	BAUDOUIN.
Pathologie médicale.	CLERC.
Pathologie chirurgicale	LENORMANT.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie.	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	LOEPER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale.	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie.	MÉNÉTRIÉR.
Pathologie expérimentale et comparée	RATHIERY.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
	CARNOT.
Clinique médicale	BEZANÇON.
	ACHARD.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance.	LEREBOULLET
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale.	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux.	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses.	TEISSIER.
	DELBET.
Clinique chirurgicale.	CUNÉO.
	LEJARS.
	GOSSET.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	LEGUEU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements.	BRINDEAU.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique.	J.-L. FAURE.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale.	VAQUEZ.
Clinique oto-rhino-laryngologique.	SEBILEAU.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique.	SERGENT.
Clinique de la tuberculose.	Léon BERNARD
Professeurs sans chaire	MAUCLAIRE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

ALAJOUANINE. Neurologie et Psychiatrie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.
 AUBERTIN . . . Pathologie médicale.
 BÉNARD (H.) . Pathologie médicale.
 BROCCQ. . . . Pathologie chirurgicale
 BRULÉ Pathologie médicale.
 CADENAT . . . Pathologie chirurgicale
 CATHALA . . . Pathologie médicale.
 CHABROL . . . Pathologie médicale.
 CHEVALLIER. Pathologie médicale.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie chirurgicale;
 DOGNON. . . . Physique.
 DONZELOT. . . Pathologie médicale.
 ÉCALLE Obstétrique.
 FEY. Urologie.
 GARNIER. . . . Pathologie expérimentale
 GASTINEL . . . Bactériologie.
 GATELLIER. . . Pathologie chirurgicale
 GIROUD Histologie.
 HARVIER. . . . Pathologie médicale.
 HAZARD Pharmacologie.
 HOVELACQUE Anatomie.
 HUGUENIN . . . Anatomie pathologique
 HUTINEL . . . Pathologie médicale.
 JOANNON . . . Hygiène.
 LABBE (Henri) Chimie biologique.

MM.

LAROCHE (G.) Pathologie médicale.
 LEMAITRE . . . Oto-rhino-laryngologie.
 LEVEUF Pathologie chirurgicale
 LEVY-VALENSI. Neuro-psychiatrie.
 LIAN Pathologie médicale.
 MILLOT Histologie
 MONDOR. . . . Pathologie chirurgicale.
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET. Pathologie chirurgicale.
 MOURE. Pathologie chirurgicale.
 MULON. Histologie.
 OBERLING . . . Anatomie pathologique,
 OLIVIER Anatomie.
 PIÉDELIEVRE Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 QUÉNU. Pathologie chirurgicale.
 RICHET. Physiologie.
 SANNIÉ Chimie biologique.
 SÉZARY. Dermatologie et Syphiligraphie.
 VALLERY-RADOT
 (Pasteur) . . . Pathologie médicale.
 VAUDESCAL. Obstétrique.
 VELTER Ophtalmologie.
 VERNE. Histologie.
 VIGNES Obstétrique.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.

BUSQUET Pharmacologie.
 GUENIOT Obstétrique.
 LEQUEUX Obstétrique.
 LEROUX Anatomie pathologique

MM.

NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.
 RETTERER Histologie.
 ZIMMERN Physique.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.

ABRAMI	Clinique médicale.
CHIRAY	Clinique médicale.
DEBRÉ	Clinique médicale.
DUVOIR	Clinique médicale.
FIESSINGER . .	Clinique médicale.
LAIGNEL-LAVASTINE	Clinique méd.
BASSET	Clinique chirurgicale.
CHEVASSU . .	Clinique chirurgicale.

MM.

HEITZ-BOYER.	Clinique chirurgicale.
MATHIEU	Clinique chirurgicale.
MOCQUOT	Clinique chirurgicale.
PROUST	Clinique chirurgicale.
SCHWARTZ	Clinique chirurgicale.
LE LORIER	Clinique chirurgicale.
LEVY-SOLAL . . .	Clinique obstétricale.
METZGER	Clinique obstétricale.

V. — CHARGÉS DE COURS

MM. MAUCLAIRE, professeur sans chaire	} Chargé du cours de chirurgie orthopédique chez l'adulte pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes adultes.
FREY	
CHAILLEY-BERT . Agrégé .	Stomatologie.
LEDoux-LEBARD	Education physique
WEIL-HALLE	Radiologie clinique.
	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

*En hommage
à tous ceux qui m'ont instruit
et à mes chers Parents*

Etude sur la Toxicité de quelques nouveaux Composés organiques du Mercure

INTRODUCTION

Depuis 1909 où les travaux d'Erlich mirent dans l'ombre toute thérapeutique mercurielle de la syphilis, on ne parlait plus guère du rôle actif du mercure contre le tréponème pâle.

Cependant on s'est aperçu que si les médicaments arsenicaux blanchissent la syphilis, font disparaître le chancre, ce qui explique pourquoi les syphiligraphes se sont jetés sur les arsenicaux, il faut chercher l'appui d'autres types de médicaments pour agir en profondeur, tels les composés mercuriels (1).

En effet, si le mercure met plus de temps pour faire disparaître les accidents primaires, il montre une action plus tenace que l'arsenic et beaucoup de syphiligraphes admettent la plus grande efficacité du mercure dans les cas de lésion de l'aorte, du système nerveux, des yeux, etc...

Dans certains de ces cas, en effet, avec l'arsenic, la stérilisation est très passagère, et encore faut-il

1. Gougerot, *Les cures pluri-médicamenteuses* (*Journal des Praticiens*, juillet 1924, 38, n° 27, p. 433).

pour l'obtenir, des séries médicamenteuses longues et fréquentes, qui conduisent à une intoxication du névraxe. On a également constaté que chez certains malades absolument réfractaires à la médication arsénobenzologique, le traitement mercuriel s'imposait exclusivement.

Chez beaucoup de malades, enfin, supportant bien les composés arsenicaux, on a reconnu la nécessité pour obtenir le succès, d'intercaler un traitement mercuriel, pour éviter l'accoutumance et garder l'immunité obtenue.

Ces faits montrent qu'il convient d'apporter des perfectionnements pharmacologiques et cliniques à la médication mercurielle, tout en tenant compte de l'expérience acquise durant des siècles ; et une poussée se dessine dans ce sens ; puisse-t-elle être aussi féconde que la poussée d'Erlich avec ses arsenicaux.

De nombreux corps ont été mis (1) à l'étude, ces années dernières et d'autres le sont à l'heure actuelle.

Notre but dans cet ouvrage est de faire l'étude et de mettre en relief la toxicité propre ces composés mercuriels déjà connus et dont certains sont utilisés et de mesurer la toxicité de composés mercuriels nouveaux : les 2 combinaisons obtenues par action du réactif de Nessler (2) sur l'acétone et la

1. Voir thèses et Bibliographie.

2. Bougault et Gros, *Bull. soc. chim.*, t. 31, p. 1348, 1922 et thèse R. Gros, Facult. pharm. Paris, 1924.

cyclohexanone, et une combinaison mercurielle obtenue par nous-même par réaction du réactif de Nessler avec la glycérine (1).

Notre travail comprend :

- 1^o Historique et toxicologie des composés mercuriels employés en thérapeutique ;
- 2^o Physiologie des composés mercuriels. Action spirillicide, action diurétique, destinée dans l'organisme, toxicité ;
- 3^o Mesure de la toxicité.

1^o Méthodes de mesure de la toxicité.

2^o Mesure de la toxicité des combinaisons nouvelles (Combinaisons du réactif de Nessler et de deux cétones selon MM. Bougault et Gros et combinaison de M. Taillandier obtenue par action du réactif de Nessler sur la glycérine).

4^o Conclusion ;

5 Bibliographie et documents.

J'adresse l'expression de mes hommages respectueux et de ma reconnaissance à mes maîtres vénérés : M. le professeur Tiffeneau, membre de l'Institut de France, mon président de thèse ; M. le professeur Desgrez, membre de l'Institut de France et M. le professeur agrégé Henri Bénard ; à M. le professeur Bougault, à M. le professeur Charles Lenormand de Rennes, à M. Cattelin, chef de Laboratoire à la Faculté de Pharmacie de Paris.

1. Thèse Taillandier, Faculté pharm. Paris, 1930, Maloine, édit., p. 164.

CHAPITRE PREMIER

Historique de la Thérapeutique mercurielle et sa toxicologie.

Le traitement mercuriel est le plus ancien des traitements antispécifiques. Quelques livres rares nous ont montré que les Grecs et les Romains employaient sous divers noms des préparations qui n'étaient autre que des sulfures de mercure plus ou moins purs ; de même les Egyptiens et les Arabes. Le cinabre (rougeâtre), l'éthiope minéral (noir), le vermillon était le plus souvent leurs médicaments de base contre la vérole. La cure était souvent désastreuse.

Au xv^e siècle, date à laquelle la syphilis commence à sévir en Europe, le mercure vif est préconisé par Marcellus Camamus, Grunpeck, de Burchhausen ; ensuite par Paracelse, Jean de Vigo, Fallope.

Fracassor et ses contemporains considèrent le mercure vif comme le grand remède, il était administré de la façon suivante :

Purgation du patient, saignée, repos en chambre sombre mais chauffée, puis friction sur la moitié du corps avec l'onguent mercuriel (mercure et graisse) puis repos de un mois.

Une telle thérapeutique déclenchait des intoxications parfois terribles, nécrose du maxillaire, gastroentérites aiguës, néphrite ; c'était le temps où la stomatite simple était considérée comme un bon pronostic du traitement !

Cependant, de nombreux accidents amènent une vive réaction et Ulrich de Hutten dans un ouvrage célèbre demande de supprimer la thérapeutique au mercure.

Mais le traitement continue, et vers 1538, un médecin célèbre Alphonse Ferro le conseille et s'en fait une réputation ; même un courant se produit devant l'inconstance des résultats et Louvrier et Rust renforcent l'énergie des cures.

Chicoy de Montpellier semble le premier avoir eu une idée exacte du traitement par le mercure vif et il l'administre à petites doses en frictions.

L'Ecole anglaise, après la *médication simple* de Guthrie, de Thomson, partage le même point de vue.

La prudence qui guide à cette date le traitement mercuriel n'en diminue pas l'empirisme, ni l'obscurité, à tel point qu'autour de 1855, de nombreux ouvrages de médecins attribuent au mercure les manifestations tertiaires de la syphilis.

Il faut arriver à la fin du xix^e siècle pour voir le mercure bien manié sous forme d'onguent mercuriel, d'huile mercurielle par Ricord, Gibert, Fournier et l'Ecole de Saint-Louis.

Fournier sut associer deux médicaments actifs :

le mercure et l'iodure de potassium ; puis il employa le proto-iodure de mercure à la dose de 0 gr. 10 par jour, dose établie empiriquement.

Voici un exemple de son traitement :

- | | | |
|---|---|------------------------------------|
| 1 ^{re} année : 1 ^{er} mois | } | 0 gr. 10 de protoiodure de mercure |
| 2 ^e mois | | par jour. |
| 3 ^e mois | : | repos. |
| 4 ^e mois | } | 0 gr. 10 de protoiodure de |
| 5 ^e mois (1 ^{re} moitié) | | mercure par jour. |
| 5 ^e mois (2 ^e moitié) | } | repos. |
| 6 ^e mois | | |
| 7 ^e mois | } | 0 gr. 10 de protoiodure de |
| 8 ^e mois | | |
| 9 ^e mois (1 ^{re} moitié) | } | mercure par jour. |
| 9 ^e mois (2 ^e moitié) | | |
| 10 ^e mois | } | repos. |
| 11 ^e mois | | |
| 12 ^e mois (1 ^{re} moitié) | } | 0 gr. 10 de protoiodure de |
| | | |
- 2^e année : 4 séries analogues.
- 3^e année : 3 séries de protoiodure de mercure.
- 4^e année : 3 séries de protoiodure de mercure, plus deux ou trois cures d'iodure de potassium dont la durée varie selon la tolérance gastrique.
- 5^e, 6^e, 7^e années : deux cures iodurées annuelles, une cure de printemps et une cure d'automne.
- 8^e, 9^e, 10^e années (époque d'apparition fréquente du tabès ou de la paralysie générale) : deux séries mercurielles par an sous forme d'une demi-douzaine d'injections d'huile grise.

On commença alors à employer le chlorure mercurique, l'iodure mercurique, et une formule de préparation due à Gibert, médecin de Saint-Louis (1),

1. *Histoire de la Médecine in* Biblioth. Musée de Saint-Louis.

qui comprenait les deux médicaments reconnus les plus actifs contre la syphilis, le mercure et l'iodure la formule de ce sirop qui contient de l'iodure de potassium et de l'iodure mercurique est inscrite au Codex pharmaceutique.

Dès l'époque de Fournier tous les syphiligraphes savaient que le cyanure de mercure est un médicament antisyphilitique d'une efficacité incontestable. Ce sel néanmoins présente des inconvénients maintes fois signalés (sensation de choc dans la région précordiale, trouble digestif, intolérance intestinale, diarrhées sanguinolentes, etc...). Il est de plus mal supporté par le tissu musculaire, il est douloureux et sclérosant. Souvent aussi on hésite avec raison à employer le cyanure mercurique chez des malades atteints de lésions rénales, lesquelles gênent considérablement l'élimination des produits toxiques introduits dans l'organisme.

Il semble que l'action toxique du cyanure de mercure est toxique à la fois par l'élément mercure et le radical Cn (1).

Fabre et Josset (2) ont étudié la décomposition de ce produit dans l'organisme et montré le rôle important joué par les matières albuminoïdes dans la mise en liberté de l'acide cyanhydrique ; les expériences de ces auteurs expliquent un fait d'observation courante qu'à la suite d'une injection intravei-

1. Paul et Kronig d'après Lambling, *Précis de Biochimie*.

2. R. Fabre et Josset, *Journal de Pharmacie et de Chimie*, 1923, 7 et S. 28, p. 81.

neuse de cyanure de mercure le malade ressent très rapidement une saveur d'acide cyanhydrique. Elles expliquent aussi que Claude Bernard (1) a pu observer les symptômes de l'intoxication cyanhydrique au cours d'empoisonnement par le cyanure de mercure.

Cependant, étant donné les réelles qualités présentées par le cyanure mercurique, on a cherché à préparer un composé du même type qui soit moins toxique. C'est de cette idée qu'est sorti le composé de Douris et Beytout le dérivé semi-hexaméthylène tétraminé du cyanure mercurique (combinaison de deux molécules de cyanure de mercure et d'une molécule d'uroformine).

Ce dérivé est certainement moins toxique que le cyanure de mercure ainsi qu'il en résulte des travaux de Beytout et Douris et de la thèse de Le Rouzic.

Voici un tableau schématique de la teneur en mercure des deux corps :

	Hg(Cn) ² %	Hg %	Quantité de sel dans 1 cmc. de solution
	gr.	gr.	gr.
Cyanure de mercure.....	100	79,36	0,0100
Dérivé hexaméthyl-aminé....	78,26	62,11	0,0128

et voici les conclusions des auteurs d'après leur essai de toxicité et les observations cliniques :

« 1^o *Toxicité.* — Des expériences qui précèdent,

1. Cl. Bernard, *Leçons sur les effets des substances toxiques*, 1857.

on peut établir le tableau ci-dessous des doses toxiques pour les animaux essayés :

Animal d'expérience	Hg (CN) ²		2 (Hg(CN) ²)C ⁶ H ¹² N ⁴		Unité choisie
	gr.		gr.		
Chien	0,002 (1)	»	»	»	kilogr.
Chien	0,0065	Mort en 5 jours	0,0090 (2)	Mort en 16 jours	id.
Lapin.....	0,008	»	0,010	»	id.
Grenouille.	0,00006 (3)	»	0,00012 (3)	»	grammes
Poissons(4) (Vairons).	0,0033	Mort en 42 min.	0,0042	Mort en 67 min.	id.

Les différences constatées au cours de ces essais n'ont rien d'absolu. Il est des cas, assez rares, où l'organisme humain supporte aussi bien le cyanure de mercure que le véryl, le même fait peut se trouver chez les animaux et l'observation ne permet pas de constater de différences. Néanmoins les différences quelquefois légères constatées dans la toxicité des deux produits sont encore suffisantes pour qu'à doses thérapeutiques le véryl ne présente pas les inconvénients du cyanure de mercure tout en ayant une efficacité équivalente ainsi qu'il résulte de l'étude clinique des deux produits ;

2^o *Pharmacologie.* — Les études pharmacolo-

1. Pour Pomaret et Didry la dose toxique de cyanure mercure est de 0 gr. 002. Pour dose de 0 gr. 001 on a survie avec phénomènes graves.

2. Une survie a été constatée pour une dose de 0 gr. 0098 de véryl.

3. Chiffres moyens calculés d'après les expériences du professeur Attilio Busacca.

4. Les produits dont on essaie la toxicité sont placés dans le liquide où nage le vairon.

giques entreprises sur le véryl viennent d'ailleurs confirmer l'hypothèse que nous avons faite sur les propriétés pharmacodynamiques qui devaient en résulter d'après la constitution chimique en tant que médicament antisyphilitique. Une communication à l'Académie de Médecine du professeur Spillmann (1), présentée par M. Balzer, concluait que le dérivé obtenu au moyen de l'uroformine et du cyanure de mercure était un médicament précieux, permettant de réaliser dans des conditions très satisfaisantes le traitement de fond de la syphilis et susceptible de rendre de très grands services dans les cas d'intolérance médicamenteuse. »

Dans une thèse récente intitulée : *Un cyanure de mercure organique en thérapeutique oculaire* (le véryl), M. le Rouzic (2) a groupé deux séries d'observations, et s'exprime ainsi :

« Le premier groupe d'observations montre que le véryl est aussi actif que le cyanure de mercure. Le relèvement de l'acuité visuelle, la disparition rapide des symptômes morbides, la négativité du Wassermann obtenue montrent la valeur antisyphilitique du produit étudié.

« Dans le second groupe, nous n'avons pas cherché à mettre en évidence si l'acuité visuelle demeurait la même ou s'élevait : nous avons pris quatre

1. L. Spillmann et R. Douris, *Bull. de l'Acad. de Médecine*, 1923 (3 s.), 89, p. 463.

2. L. Le Rouzic, *Un cyanure de mercure organique en thérapeutique oculaire* (le véryl). Thèse doct. Méd. Bordeaux, 1924, p. 215.

malades incapables de supporter le mercure. Avant de les traiter par le véryl, nous avons essayé par tous les moyens (injections à jours espacés, doses minimales, etc.) de leur faire supporter le cyanure de mercurique ordinaire. Chaque fois les accidents ont éclaté. Or, le cyanure de mercure organique (véryl) a été non seulement toléré, mais nous avons pu l'injecter à doses aussi fortes et en séries aussi prolongées que pour les malades du premier groupe.

« Ces observations se complètent donc et démontrent la supériorité du véryl sur le sel ordinaire ; il en présente toutes les qualités sans en avoir les défauts. »

Cependant, depuis le rude coup porté par Erlich en 1909 à la thérapeutique mercurielle quand il fit connaître ses travaux sur les arsénobenzènes, les recherches thérapeutiques sur les mercuriels et leur pharmacologie ont été peu nombreuses et peu poussées jusqu'à ces dernières années.

Pourtant le mercure a sa place, car si les arsenicaux (914,606) jouissent d'un pouvoir spécifique considérable et rapide, surtout dans les manifestations primaires, il y a des cas où la médication échoue et Gaucher parlant à l'Académie de Médecine de la valeur comparée de l'arsenic organique et du mercure dans le traitement de la syphilis conclut en disant que dans la majorité des cas, la médication hydrargyrique doit être conservée, mais, on peut ajouter que inversement il arrive que le mercure

échoue dans son effet et qu'à la suite d'un long traitement, l'organisme ne réagit plus. De là l'idée bien connue d'une thérapeutique antisypilitique où sont associés le mercure, l'arsenic et aussi l'iode.

On a essayé d'appliquer cette idée en utilisant des solutions contenant ces 3 corps, telle la Liqueur de Donadian employée par Diétrick à la fin du XIX^e siècle, liqueur employée aussi par Ricord en 1856.

Cependant Gauthier en 1900 demandait un corps défini contenant au moins deux des trois éléments antisypilitiques. On a essayé et eu de bons résultats avec le salicylate de mercure, en particulier avec le salicylarsinate de mercure préparé en 1905 par Rebière.

Citons d'autres corps expérimentés ces dernières années :

L'Asurol ou salicylate de mercure dissous dans l'amino oxybutyrate de sodium.

L'énésol ou salicylate de mercure dissous dans l'arrhénal.

Le novasurol ou salicylate de mercure associé au véronal et à l'acétate de sodium.

Le salyrgan ou hydroxymercuriméthoxypropanamide de l'acide benzoïque de sodium.

Le neptal ou hydroxymercuripropanolamide de l'acide orthoacétyloxybenzoïque.

Je cite pour l'étude de ces corps le texte de Kayser : (1)

1. Cf. Bibliographie.

« Le Novasurol, créé par Zieler en 1917, et préconisé comme antisypilitique parce que moins toxique que l'Enésol, fut reconnu comme ayant des propriétés diurétiques par Saxl. en 1920. Aussitôt il fut très employé, surtout dans les pays de langue allemande, et l'usage qu'on en fit montra qu'il donnait assez fréquemment lieu à des stomatites, à des gingivites, à des colites ; même on lui attribue deux intoxications mortelles. De très nombreux travaux sur les indications cliniques du Novasurol furent publiés, en même temps que foisonnèrent des considérations pour tenter d'élucider le mécanisme de son action.

Le brevet pris par les Etablissements Meister-Lucius en 1926, pour la fabrication du Salyrgan, corps à action diurétique au moins égale à celle du Novasurol, mais moins toxique, fit reporter sur ce nouveau composé la faveur dont jouissait l'ancien. La formule du Salyrgan a été étudiée par Collins, sa pharmacologie par Knud O. Moller, son action par un très grand nombre de cliniciens.

Mais, en France, depuis 1927, on emploie un corps très voisin du Salyrgan, créé par Fourneau et Gérard : le Neptal. Son étude clinique a été résumée dans les thèses Schmidt, Bélitrandi, Nick, Duron. Chez l'homme, le Neptal amène fréquemment le phénomène encore inexpliqué de la diurèse à répétition, c'est-à-dire qu'il existe une reprise spontanée, forte, fugace de la diurèse, un temps variable après l'injection. Les diurèses observées sont souvent de 5 à 10 fois supérieures au volume habituel des urines.

Si l'étude clinique du Neptal a été assez poussée, son étude expérimentale est encore peu avancée et n'a guère été absorbée que dans le récent travail de Fourneau et Melville.

Toxicité. — La toxicité du Neptal a été étudiée sur le lapin par A. Girard et les valeurs qu'il en a données ont été publiées par Schmidl. Rappelons que pour ces auteurs, la dose minima toxique est celle qui amène la mort d'un animal dans la semaine qui suit l'injection ; l'animal qui

reprend du poids après le 7^e jour étant considéré comme n'ayant pas subi d'intoxication grave. Cette dose exprimée en grammes, par kilogramme de lapin est de 0 gr. 03. Fourneau et Melville, avec leur définition de la dose minima toxique que nous avons déjà citée, assignent au Neptal une toxicité, exprimée en mercure, de 4 milligrammes par kilogramme de lapin, ce qui équivaut à 1 centigramme de Neptal par kilo. Les auteurs précités tiennent compte, dans cette détermination, du métabolisme de l'eau qui, chez le lapin, agit fortement sur la toxicité.

Sans déterminer avec rigueur la toxicité du Neptal chez le chien, nous pouvons assurer que cet animal (chien P. Poid : 12 kg 500) a supporté sans troubles apparents deux injections de Neptal faites par voie intramusculaire, à 6 jours d'intervalle alors que le tiers seulement du mercure contenu dans la première injection était éliminé par les urines. Cela signifie que 5 mg. de mercure injectés par voie intramusculaire, sous forme de Neptal ne présentent pas de toxicité pour 1 kilogramme de chien.

Pouvoir diurétique. — Fourneau et Melville, dans leur récent article, proposent pour l'évaluation de l'action diurétique un coefficient I défini par la relation :

$$I = \frac{1}{100} \frac{M}{C}$$

où M désigne l'augmentation moyenne pour cent, par jour, de la diurèse, et C le coefficient chimiothérapique. »

Je citerai encore pour mémoire de nombreux composés mercuriels reconnus après essais peu doués des « propriétés essentiellement mercurielles » : propriété spirillicide et diurétique, ou sont moins actives que les composés simples tels que le cyanure de Hg. : L'hermophényl ou mercure-phénol-disulfonate de sodium.

Le ludyl ou Phempldisulfamino-tétradioxydiamino-arsénobenzène.

Le galyl ou tétraoxydiphosphanimo-arsénobenzène.

Le mercoïde ou suspension de mercursalicylsulfonate de sodium.

Le mercurochrôme, ou sel sodique de la dibromoxymercurifluorescéine.

Le mercurophène ou oxymercuriorthonitrophénolate de mercure.

L'amalgame d'arsenic : $\text{As}_2 \text{Hg}_3$.

Les amalgames d'argent et de bismuth.

La sublamine ou sulfate de mercure — éthylène diamine.

Le mercure colloïdal.

L'Asiphyl ou sel de mercure de l'acide paraanami-noarsinique.

L'acagine de Peratoner ou bromobenzoate double de mercure et de sodium.

Le campho-carbonate de mercure.

Enfin nous passons sous silence d'autres composés mercuriels non expérimentés.

Nous-mêmes avons eu le bonheur d'obtenir une combinaison mercurielle nouvelle (1) en mettant en contact du réactif de Nessler et de la glycérine. Il y a oxydation de la glycérine, formation d'un corps à fonction cétone ou aldéhyde et combinaison de ce corps avec les éléments du réactif de

1. Voir M. Taillandier, *Photométrie et spectrophotométrie*, p. 146. Maloine.

Nessler pour former un corps analogue aux combinaisons que MM. Bougault et Gros ont obtenu avec l'acétone (et plusieurs autres cétones) et le réactif de Nessler.

Dans ce travail nous donnerons les résultats de nos mesures de toxicité pour notre composé (1) et de deux composés de MM. Bougault et Gros.

Il est d'autant plus rationnel d'expérimenter les deux composés de MM. Bougault et Gros que nous avons choisis, que ces deux corps contiennent deux éléments spécifiquement actifs, le mercure et l'iode.

1. Découvert au laboratoire de Chimie analytique de la Faculté de Pharmacie de Paris.

CHAPITRE II

Etude Physiologique du Mercure et des composés mercuriels.

L'étude de l'action biologique d'un médicament antisypilitique nécessite avant l'étude de son action spirillicide, l'étude de son action sur l'organisme animal.

1^o Rôle spirillicide du mercure.

Ce rôle est reconnu de tous et en dépit des nombreuses découvertes thérapeutiques de ces dernières années, le mercure reste un tréponémicide des plus actifs.

Cependant, un sel de mercure ne vaut que par sa teneur en mercure et plus exactement en mercure assimilable. Son action spirillicide se fait sentir dès son introduction dans la circulation et ne dure qu'autant que sa présence s'y prolonge, l'intensité de cette action est proportionnelle à la quantité d'hydrargyre assimilée.

Les préparations solubles sont à employer de préférence sans qu'on ait à redouter les accidents d'accumulation qui se produisent avec les préparations insolubles.

2^o Action toxique du Mercure.

Le plus souvent on ne connaît pas la nature intime du phénomène de l'action toxique d'un corps. On a tenté cependant une explication par spécificité d'absorption (1) et surtout pour certains composés mercuriels par ionisation (pour les chlorures, bromures, cyanure de mercure) en renforçant encore cette idée par comparaison de l'action toxique avec l'action antiseptique.

Un point important que l'on note chez les malades soumis au traitement de la syphilis est le suivant : après avoir amélioré les altérations spécifiques, le mercure devient à son tour altérant, ajoutant ainsi à l'action débilitante de la syphilis la sienne asthénisante.

Pendant une première période il détermine une amélioration générale avec augmentation du taux de l'hémoglobine du sang et hyperglobulie, mais il y a un seuil à ne pas dépasser, une limite de tolérance au delà de laquelle il devient néfaste et cette nocivité se traduit par des phénomènes inverses de ceux du début ; altération de l'état général, lésions du sang (diminution du nombre des hématies avec diminution du taux de l'hémoglobine et lésions des divers organes : stomatite, néphrites, colites, dermatites mercurielles).

Nous verrons plus loin la méthode de détermination de la toxicité.

1. Cf. Beytout. Bibliographie.

3^o Destinée des composés mercuriels dans l'organisme.

De nombreux chimistes et pharmacologues se sont préoccupés et se préoccupent actuellement de la localisation et de l'élimination des composés mercuriels. C'est là un bon moyen d'analyser les propriétés de corps nouveaux et d'obtenir d'utiles renseignements sur les applications des corps étudiés.

Tous les expérimentateurs sont d'accord pour noter que la destinée du mercure dans l'organisme dépend essentiellement du mode d'introduction du composé mercuriel, de la nature chimique de ce composé, de la dose à laquelle on l'injecte, du temps qui s'écoule entre l'injection et l'analyse, de la nature de l'animal sur lequel on porte l'essai.

Dans une thèse récente, Kayser (1) a montré que la localisation maximum chez le chien a lieu toujours dans le rein, puis dans le foie, voici quelques exemples de ses résultats.

Produit 279.

Foie.....	9,2 mg. de mercure, soit	4,4 mg. pour 100 gr.
Reins.....	2,9	7,3

1. Kayser, *Contribution à l'étude de la pharmacodynamie de quelques nouveaux composés mercuriels*. Imprimerie, 77, avenue d'Italie, Paris.

*Produit 276. — (Butyléthylbarbiturate
de mercure heptanol₂)*

Dans quatre expériences assez semblables que nous avons faites (chiens F, G, K, L), nous avons trouvé les répartitions ci-dessous indiquées :

Chien F :

Foie.....	11,3 mg. de mercure, soit	5,6 mg. pour 100 gr.	
Reins.....	5,7	—	10,6 —

Chien G :

Foie.....	3,5	—	1,6 —
Reins.....	11,5	—	21,0 —

Chien K :

Foie.....	3,7	—	1,6 —
Reins.....	9,6	—	19,2 —

Chien L :

Foie.....	7,9	—	3,95 —
Reins.....	14	—	30 —

On voit qu'aucun rapport fixe n'existe dans la répartition du mercure entre le foie et le rein, et qu'avec des injections espacées dont le poids total varie entre 0 gr. 26 et 0 gr. 36 on peut obtenir des teneurs en mercure variant de 1,6 à 5,6 mg. % dans le foie, de 10,6 à 30 % dans les reins.

Enfin, dans deux expériences presque identiques comme celles des chiens F et K (la différence réside en ce qu'une expérience a duré trente et un jours et l'autre trente-trois, les quantités totales de produit injecté étant les mêmes), on obtient des localisations essentiellement différentes, en valeur absolue, et même par comparaison, puisque le rapport

$$\frac{\text{Hg du rein}}{\text{Hg du foie}} \text{ est de } \frac{10,6}{5,6} = 1,9 \text{ pour le chien F.}$$

$$\text{Et de } \frac{19,2}{1,6} = 12,0 \text{ pour le chien K.}$$

Enfin, au cours d'une expérience de diurèse sur le chien anesthésié, nous avons constaté que la fixation sur le rein du produit injecté par voie veineuse était précoce, puisque quatre heures après une injection de 0,04 gr. de composé mercuriel on retrouvait 1,76 mg. de mercure dans le rein.

*Produit 278. — (Isobutylallylbarbiturate
de mercure allyle)*

Le produit liposoluble a été injecté par fractions, par voie intramusculaire, à la dose totale de 0 gr. 26, dose qui a provoqué la mort de l'animal (chien H). Le dosage du mercure dans les viscères donne les chiffres suivants :

Foie.....	9,2 mg., soit 4,2 mg. pour 100 gr.
Reins.....	7,55 — 16,1 —

Produit 277. — (Glycocolate de mercure heptanol₂)

On injecte par voie intramusculaire la solution aqueuse de ce produit, à doses fractionnées, dont le total est de 0,26 gr. (chien N). L'animal étant sacrifié on trouve à l'analyse :

Foie.....	8, mg., soit 3,7 mg. pour 100 gr.
Reins.....	11,55 — 23,5 —

*Produit 383. — (Lactone du propane malonate
de mercure)*

On a fait une injection intraveineuse de 0 gr. 10 de ce corps dissous dans du carbonate de soude, puis vingt-cinq jours après, une injection intra-musculaire de Neptal qui est mortelle en vingt-quatre heures (chien O).

Les quantités de mercure localisées dans le foie et le rein sont très faibles :

Foie.....	0,7 mg., soit 0,30 mg. pour 100 gr.
Reins.....	1,9 — 3,95 —

Ces chiffres peuvent s'expliquer par le fait que l'élimination urinaire des produits hydrosolubles a été plus rapide que dans le cas des autres produits.

Dans l'expérience conduite avec le produit 383, employé seul (chien X) à la dose totale de 0 gr. 10, injecté par voie intramusculaire, l'animal étant sacrifié vingt-trois jours après la dernière injection on trouve également des quantités de mercure assez faibles :

Foie.....	3,2 mg., soit 1,4 mg. pour 100 gr.
Reins.....	0,9 — 2, —

Il semble donc que ce produit, peut-être en raison de sa solubilité dans l'eau, s'élimine plus rapidement et se fixe moins énergiquement sur les viscères.

*Neptal (Hydroxymercuripropanolamide
de l'acide orthoacétyloxybenzoïque)*

L'expérience citée ci-dessus à propos du produit 383 ne nous apprend que peu de choses sur la localisation du Neptal, sinon qu'elle est très faible pendant les vingt-quatre premières heures.

L'expérience faite avec le chien P comporte l'injection intramusculaire à quelques jours d'intervalle de deux cmc. de Neptal, puis vingt-quatre heures avant de sacrifier l'animal, l'injection du troisième cmc. de ce produit.

On retrouve les quantités suivantes de mercure :

Foie.....	7,90 mg., soit 2,80 mg. pour 100 gr.
Reins.....	3,15 — 5,95 —

L'élimination urinaire du Neptal étant assez rapide et assez forte, on conçoit très bien que ce corps soit localisé en quantité relativement faible dans le rein et le foie.

La localisation du mercure dans le foie et le rein atteint parfois des concentrations considérables toujours plus fortes

pour le rein, mais très irrégulières. Les produits solubles dans l'eau dont l'élimination est plus rapide, s'accumulent donc en quantité moindre dans ces deux viscères.

Chez l'homme, des analyses *post mortem*, ou des expertises toxicologiques donnent sensiblement les mêmes résultats.

4^o Pouvoir diurétique.

La notion du pouvoir diurétique du mercure a été découverte et démontrée par Jeandrassik en 1886 et mise en lumière par les travaux américains, elle a été beaucoup travaillée ces temps derniers pour des produits utilisés dans le commerce sous le nom d'Enesol, Novasurol Neptal, etc...

Pour expliquer ce pouvoir, deux grandes théories sont en présence.

Nous empruntons à ce sujet le texte de Kayser :

« Certains auteurs attribuent l'accroissement de la diurèse due aux mercuriels à une action spécifique, sans doute d'origine irritative, du diurétique ou de l'ion mercure sur le rein ; d'autres prétendent que le « point d'attaque » est extra-rénal, tissulaire et que l'effet sur le rein n'est que secondaire.

Théorie de l'action extra-rénale. — Voici quelques-uns des arguments que font valoir les partisans de cette théorie :

Chez un animal néphrectomisé, l'injection de Novasurol produit des variations de composition du sang qui permettent de conclure à une désimbibition

des albumines tissulaires : Bohn, Nonnenbruch, Niguchi. De même, après traitement par les sels d'Urane ou la cantharidine qui lèsent le rein, une injection de Novasurol amène des variations de composition du sang (Saxl.).

Le Novasurol modifie les conditions d'hydratation des tissus : une grenouille augmente de poids plus rapidement dans l'eau et diminue de poids plus rapidement par dessiccation lorsqu'elle a reçu du Novasurol (Pick et Molitor).

Le Neptal diminue l'hydrophilie des tissus, Duron étudie la vitesse de résorption d'une boule d'œdème faite au bras d'un sujet par injection d'une petite quantité de sérum physiologique (test d'hydrophilie d'Aldrich et Clure). La boule d'œdème se résorbe beaucoup plus lentement dans les heures qui suivent l'injection de Neptal que dans la normale, c'est donc que le Neptal diminue l'affinité des tissus pour l'eau, c'est-à-dire diminue leur hydrophilie.

Le Novasurol produit des modifications à l'état colloïdal de certains protides : la vitesse de sédimentation des hématies est abaissée, de même que la vitesse de coagulation du sang citraté (Winternitz). La précipitabilité des protéines du plasma par le sulfate d'ammonium est augmentée par le Novasurol (Bleyer).

Dans le cas d'un hydrothorax (Iversen et Hecht Johansen) l'injection de Salyrgan a amené une forte diurèse avec diminution du liquide transsudé et augmentation corrélative de sa teneur en albumine.

Dans d'autres cas, on a observé que la diurèse pouvait ne pas être augmentée, mais que le liquide transsudé pouvait s'échapper en grande partie par des drains (Offembacher) ou même par les trajets d'anciennes ponctions (Hoff), ou par un abcès provoqué par l'injection (Achitouv). Nous avons eu récemment l'occasion de constater un cas analogue ; un malade opéré et présentant de l'ascite a reçu une injection de Neptal ; la diurèse est à peine augmentée et passe de 250 cmc. à 450 cmc, toutefois le chlore urinaire augmente de 1 gr. 23 à 6 gr. 67 pour mille et l'urée diminue de 28 gr. 3 pour mille à 15,8 pour mille, mais une quantité énorme de liquide d'ascite (2 à 3 litres) s'écoule en une nuit par la plaie opératoire et ce liquide est d'une grande richesse en chlorure, 13 gr. pour mille.

Théorie de l'action rénale. — Les expériences de Gremels sur la préparation « cœur-reins-poumons » de Starling, celles de Schimdt et de Noguchi sur le rein isolé de grenouille, celle de M. Lemesic sur celui de lapin, les nôtres enfin sur le rein isolé du chien, montrent de façon irréfutable que les dérivés mercuriels agissent sur le rein. La belle expérience de « reins au cou » de Govaerts confirme ce fait.

La fixation élective et très rapide du mercure sur le rein ainsi que les lésions histologiques qui en résultent sont aussi des arguments non sans valeur.

Il semble donc, à l'heure actuelle, que l'on doive considérer comme valables les arguments fournis par l'une et l'autre théorie (rénale et extra-rénale).

Les expériences des reins au cou de Govaerts, les nôtres sur le rein isolé du chien nous semblent des arguments cruciaux en faveur d'une action rénale.

D'autre part, l'écoulement brusque des transsudats par les plaies, les modifications de la chlorémie en l'absence d'effet diurétique, les variations de la composition du sang après injection de diurétique mercuriel chez l'animal néphrectomisé nous paraissent également des preuves irréfutables d'une action tissulaire du Neptal. »

Il semble que, suivant les individus et l'état de leurs organes (rein, foie) l'une ou l'autre action puisse prédominer, se traduisant à l'extérieur par une augmentation de la diurèse, ou, lorsque celle-ci ne varie pas, par des modifications de la composition chimique de l'urine, du sang et éventuellement des transsudats.

De l'exposé qui précède on voit que le mercure est doué de plusieurs propriétés thérapeutiques du plus haut intérêt.

Nous allons faire maintenant l'exposé des méthodes de mesure de sa toxicité.

CHAPITRE III

Méthodes de mesure de la toxicité et mesure de la toxicité de combinaisons mercuriales nouvelles.

1^o Méthodes de mesure de la toxicité.

On sait combien la définition de la toxicité en pharmacologie est difficile. Une définition particulière de ce que l'on entend par toxicité devrait être donnée pour chaque groupe de médicaments. C'est ainsi que, depuis les travaux de Launoy, pour les acides aminoarsenoïdiques, on admet la nécessité d'essais statistiques indiquant la mortalité produite par l'injection d'une même quantité de produit à un lot d'animaux. En ce qui concerne les dérivés mercuriels doit-on appeler dose mortelle minima celle qui amène la mort en quelques minutes (intoxication suraiguë) en 1 ou 2 jours (intoxication aiguë), en une ou deux semaines ? Doit-on considérer comme toxique une injection qui amène des phénomènes morbides dont l'animal semble se remettre complètement en trois semaines ?

Schmidl définit une dose toxique minima qui est celle amenant la mort d'un lapin en sept jours. Plus récemment, T. Fourneau et Melville définissent

la dose toxique minima comme étant le nombre de grammes de corps qui, en injection intraveineuse, amène l'amaigrissement et la mort en sept à quatorze jours d'un animal soumis au régime de base qui avait laissé constant son poids les jours qui ont précédé l'expérience.

Comprise de cette façon rationnelle, la détermination de la toxicité exige un grand nombre d'expériences, et l'emploi d'un animal de petite taille (lapin) s'impose.

Il faut enfin penser à la difficulté d'interpréter des expériences comparatives de toxicité, car les différences que l'on peut constater dans une action physiologique à doses thérapeutiques s'atténuent beaucoup lorsqu'on arrive aux doses susceptibles de déterminer l'empoisonnement aigu ou suraigu. Dans l'expérimentation toxicologique interviennent aussi l'état de santé, les tares physiologiques, la race, le coefficient biologique individuel propre à chaque individu, envisagé ; d'une manière générale, la dose toxique varie suivant chaque espèce d'animal et dans une même espèce suivant les animaux, la voie d'introduction du médicament, l'excipient, etc. Ainsi le mercure est deux fois moins toxique que le bismuth chez le chien ; cinq fois plus toxique chez la poule.

Par la voie musculaire le mercure est environ de deux à quatre fois moins toxique que par la voie veineuse.

Nous avons suivi pour notre mesure la méthode

de Fourneau et Merville et avons utilisé le lapin. Pour chaque essai nous avons pris deux animaux, à l'un nous faisons une injection dans la veine marginale de l'oreille et à l'autre une injection intramusculaire.

2^o Mesure de la toxicité de composés mercuriels nouveaux.

Historique, préparation et propriétés des composés essayés.

C'est en 1922 que M. le Professeur Bougault publia des applications nouvelles de réactif de Nessler, applications déjà utilisées depuis de nombreuses années par lui-même à son laboratoire pour la recherche de l'acétone. Si en effet, à quelques centimètres cubes de réactif de Nessler on ajoute des traces d'acétone, il se produit un précipité jaune caractéristique.

Le corps obtenu est une combinaison définie et de semblables combinaisons peuvent être obtenues avec la cyclohexanone, la triméthylcyclohexanone et de nombreuses autres cétones.

Nous porterons notre étude sur les deux composés obtenus, l'un avec l'acétone, l'autre avec la cyclohexanone.

1^o Préparation de la combinaison avec l'acétone.

Notons d'abord que la préparation de ce composé a donné lieu à quelques mises au point. En effet,

après la communication de M. le Professeur Bougault, en 1922, un chimiste belge, M. Gillet, rappela qu'il avait publié en 1899, que l'addition d'un fort excès de réactif de Nessler à une solution aqueuse diluée d'acétone déterminait après quelques instants la formation d'un précipité jaune citron, constitué par des cristaux d'apparence microscopique caractéristique, provenant de la combinaison de l'acétone avec l'iodure mercurique et de formule $C^3H^6O.Hg^2I$. De plus en 1908, deux chimistes anglais MM. J. E. Massh et R. J. F. Struthers ont fait à la Chemical Society une communication concernant l'action d'une solution alcaline d'iodure de mercure sur les cétones.

Les composés obtenus par M. Gillet sont différents de ceux obtenus par MM. Bougault et Gros, et sur ceux de MM. Massh et Struthers, on a peu de données et de renseignements précis au point de vue composition et préparation.

Obtention du composé acétonique.

« *Obtention du précipité (1).* — Le précipité obtenu étant amorphe est par conséquent susceptible d'avoir des compositions différentes suivant son mode d'obtention. Il y avait donc intérêt, pour un réactif de composition donnée, à chercher quelles étaient les quantités à employer pour obtenir, avec des doses de plus en plus petites d'acétone, ce précipité caractéristique.

Le réactif employé a la composition suivante :

1. Technique et essais empruntés à la thèse de M. Gros.

SOLUTION A

Bichlorure de mercure.....	13 gr. 55
Iodure de potassium.....	36 gr.
Eau distillée q. s. p. faire.....	500 cmc.

auquel on ajoute au moment de l'emploi :

SOLUTION B

Hydroxyde de sodium pur.....	270 gr.
Eau distillée q. s. p. faire.....	1 litre

dans la proportion de :

Solution A.....	19 cmc.
Solution B.....	8 cmc.

Ce réactif a une concentration double de celle donnée par Denigès dans son traité d'analyse (1) pour le réactif de Nessler.

Après de nombreux essais, nous avons, sur les conseils de M. le Professeur Bougault, adopté les proportions suivantes :

Solution A.....	380 cmc.
Solution B.....	160 cmc.
Solution d'acétone à 3 gr. o/oo.....	50 cmc.

un grand excès de réactif étant, comme on le voit, nécessaire pour la précipitation totale de l'acétone.

Isolement. — En raison de l'alcalinité du milieu, l'emploi de filtres en papier est peu recommandable.

La séparation se fait très bien sur un creuset de Gooch.

On lave ensuite le précipité à l'eau distillée jusqu'à réaction neutre des eaux de lavage et cessation de troubles par addition d'azotate d'argent.

On termine l'opération par une dessiccation au vide sulfurique.

1. Formule. Voir Denigès, *Précis de Chimie analytique*, p. 65. Edition, 1908.

Rendement. — En opérant comme nous venons de l'indiquer, nous avons obtenu des poids sensiblement constants de précipité desséché au vide sulfurique.

Ces poids oscillaient, pour une quantité d'acétone de 0 gr. 1511, autour de 3 gr. 82, représentant par conséquent 25 fois environ le poids d'acétone mise en réaction.

Analyse du précipité.

Caractères physiques. — Le précipité desséché se présente sous l'aspect d'une poudre jaune vif, d'une grande ténuité, amorphe, insoluble dans l'eau, les alcalis et la plupart des solvants organiques tels que l'alcool éthylique, l'éther, la benzine, le chloroforme, etc.

Sous l'action de la chaleur, il déflagre sans fondre en émettant des vapeurs.

Caractères chimiques. — Le précipité acétonique présente les caractères suivants :

a) *Chauffé doucement dans un tube en verre*, il libère de l'iode avec formation, par refroidissement des parois, d'un précipité rouge de biiodure de mercure ;

b) *Par acidulation chlorhydrique* ou par addition d'un cyanure alcalin il se dissout en libérant l'acétone nettement caractérisable par l'un des réactifs courants ;

c) *A la calcination*, il ne laisse pas de résidu fixe et ne contient par conséquent pas d'alcali ;

d) Cependant *il présente une alcalinité* que nous avons pu aisément déterminer en introduisant une quantité connue d'acide chlorhydrique titré dont nous mesurions l'excès n'ayant pas réagi par titrage en retour.

Tous ces caractères semblent déjà indiquer que nous nous trouvons en présence d'une combinaison acétonique avec de l'iode, du mercure, de l'oxyde de mercure (en raison de l'alcalinité), mais n'entraînant pas l'alcali fixe.

Analyse élémentaire.

Dosage du mercure total. — Nous l'avons effectué à l'aide de deux méthodes :

1° *Par calcination en présence de chaux sodée*, ce qui permet un dosage simultané du mercure et des halogènes. Nous avons suivi pour cela la technique très précise détaillée par M. François (1) qui nous a conduit à des résultats très constants.

Nous avons ainsi trouvé une proportion de mercure total de 61,73 % ;

2° *Par la méthode cyano-argentimérique* de Denigrès.

A l'aide de cette méthode (2), pour des dosages portant sur des prises d'essai de 0 gr.20, nous avons obtenu le chiffre légèrement plus fort de 62,4 %.

Dosage des halogènes. — Nous l'avons effectué également selon deux méthodes :

1° En suivant les indications de M. François dans la méthode par calcination à la chaux sodée.

Nous avons, de la sorte, obtenu les combinaisons argentiques précipitées des halogènes.

Nous avons effectué deux dosages pondéraux de AgI et AgCl après séparation du chlorure par dissolution dans l'ammoniaque ;

2° En utilisant le principe de la méthode de Lehmann et Rupp (3) pour le dosage du cyanure de mercure, dont M. François a fait son application (4) au dosage du mercure dans les pilules mercurielles du Codex.

Ce principe est basé sur la propriété réductrice du for-

1. M. François, *Dosage du mercure en présence de l'iode* (J. P. C. (5^e série), t. 29, p. 494, an. 1907).

2. Dénigrès, *Précis de Chimie analytique*, p. 659. Edit. 1908.

3. Lehmann et Rupp, *Pharm. Zeit.*, p. 1020, an. 1907.

4. François, *J. P. C.*, t. XXIV, p. 369, an. 1921.

mol en milieu alcalin vis-à-vis des sels de mercure préalablement transformés en iodomercurates.

Le mercure précipité à l'état pulvérulent est dosé par transformation en iodure mercurique, à l'aide d'une solution titrée d'iode.

De même, la combinaison acétonique dissoute par le cyanure de sodium est réduite par le formol alcalin. Le mercure se précipite, les halogènes restent en solution à l'état de sels alcalins.

Nous les transformons en sels d'argent dont le dosage pondéral s'effectue comme dans la méthode précédente, après élimination de l'excès de formol et d'acide cyanhydrique.

Technique. — Dans une fiole jaugée de 100 cmc. on introduit un poids connu de précipité d'environ 0 gr. 75, que l'on dissout par addition d'un peu de cyanure de sodium en solution aqueuse. On alcalise avec de la soude pure, exemple de chlore et on verse, par petites portions, de la solution commerciale de formol (exempte de chlorures) jusqu'à odeur franche d'aldéhyde.

Le mercure réduit se dépose assez rapidement ; on activera au besoin la réaction en tiédissant.

La réduction achevée, on ramène à la température du laboratoire, on complète au trait de jauge avec de l'eau distillée et on laisse en repos quelques heures (2 heures environ).

Le liquide clair surnageant étant décanté et centrifugé, on en mesurera une partie aliquote (50 cmc.) dans un verre de Bohême.

Après scidulation par NO_3H , on verse peu à peu, jusqu'à cessation de précipité, de la solution $\text{N}/10$ d'azotate d'argent.

On porte à ébullition pour chasser complètement l'aldéhyde formique et l'acide cyanhydrique.

On laisse reposer à l'abri de l'air, on décante, on lave à

l'eau distillée, on recueille le précipité argentique sur un filtre sans cendres et on termine le double dosage pondéral après séparation par l'ammoniaque.

Résultats. — Les résultats comparés de nombreux dosages effectués à l'aide de chacune de ces méthodes nous ont donné une proportion moyenne de 27,14 % d'iode et de 3,43 % de chlore dans la combinaison acétonique.

Dosage de l'acétone. — C'est un dosage volumétrique basé sur la transformation de l'acétone en iodoforme par un mélange d'iode et de carbonate de soude.

Comme l'avait déjà remarqué M. le Professeur Bougault nous avons pu constater par nous-même qu'on ne retrouve jamais par le dosage la quantité théorique d'acétone engagée, mais seulement 98 % environ, quel que soit d'ailleurs le temps pendant lequel on prolonge le contact.

Voici la technique que nous avons adoptée :

Technique. — Dans une fiole bouchant au verre, on introduit successivement :

Précipité acétonique.....	0 gr. 25
Sol. de CO^3Na^2 crist. à 15 %.....	10 cmc.
Solut. d'iode N/10.....	20 cmc.

On laisse en contact pendant 36 heures.

Au bout de ce temps on acidule et on titre à l'aide de la solution N/10 d'hyposulfite de soude l'iode n'ayant pas réagi.

Résultats. — Les résultats ainsi obtenus correspondent à une proportion d'acétone comprise entre 3,1 et 3,7 %.

D'autre part, si l'on considère le poids de précipité fourni par une quantité déterminée d'acétone, on constate que celle-ci y représente une proportion de 3,94 %.

En rapprochant de ce chiffre les résultats précédents nous voyons qu'ils sont somme toute assez comparables.

Titration de l'alcalinité. — Comme nous l'avons dit plus haut, nous l'avons mesurée volumétriquement en dosant l'excès n'ayant pas réagi d'une solution d'acide chlorhydrique titré, à l'aide d'une solution titrée alcaline.

Nous avons traité 0 gr. 25 de précipité par 20 cmc. de solution N/10 d'HCl additionnés d'un peu d'iodure de potassium pour faciliter la dissolution.

A l'aide d'une solution de soude N/10 nous avons effectué un titrage acidimétrique au tournesol.

Les essais qualitatifs nous ayant permis de constater que la combinaison, bien qu'alcaline, ne contenait pas de soude, il nous semble logique d'attribuer cette alcalinité à la présence d'oxyde de mercure.

L'expression en HgO de l'alcalinité déduite du titrage donne une proportion de 47,33 % de HgO.

Soit une proportion élémentaire de :

Hg.....	43,82 % à l'état d'oxyde	
O.....	3,51 %	...»

Conclusion. — *Composition centésimale.* —

L'analyse quantitative de la combinaison de l'acétone avec le réactif à l'iodomercurate potassique conduit à la composition centésimale suivante :

Mercure total.....	61,73
Iode.....	27,14
Chlore.....	3,42
Acétone.....	3,94
Oxygène calculé.....	3,51
Total :	99,74

De l'ensemble des caractères analytiques observés et de la composition centésimale ci-dessus, il semblerait que ce composé soit donc principalement

constitué par de l'oxyde de mercure (47,3 %), accompagnés de sels halogénés (iodure et chlorure) dont une très forte proportion d'iodure de mercure, l'acétone n'entrant qu'en très faible quantité dans la combinaison : ceci explique précisément la grande sensibilité de la réaction.

Préparation de suspensions injectables.

Le composé obtenu est insoluble dans les solutions de soude, de bicarbonate de soude et de carbonate de soude ; il est insoluble dans l'huile à froid. Nous avons donc préparé une suspension aqueuse dont un centimètre cube contient :

1 gr. 28 de produit, soit 0,00793 de mercure (1) par centimètre cube.

Cette concentration nous permettra de faire des comparaisons faciles avec la toxicité du cyanure de mercure et d'autres composés, en effet, on a pour le cyanure le tableau suivant :

	Hg (Cn) ²	Hg %	Teneur en Hg par cm ³ de solution au 100°
Cyanure de mercure.....	100	79 gr. 36	0 gr. 00793

1. Voir A. Lesure, *Préparation et stérilisation des liquides injectables*. Lib. Le François, 1923 ; et D^r Chevallier, *Union pharmaceutique*, 1918, p. 130.

Expériences de toxicité :

PREMIÈRE EXPÉRIENCE. — Deux lapins mâles
2 kgr. 500 et 2 kgr. 550.

Injection intraveineuse dans la même marginale de l'oreille. Avant l'injection l'ampoule est chauffée légèrement et l'injection faite après mélange dans la seringue du sang animal et de la suspension, selon la technique du Dr Chevallier. Il fut injecté un centimètre cube de préparation.

Après les 2 injections, les deux animaux se secouèrent puis restèrent immobilisés dans un coin de la cage, changeant parfois de coin.

Une seconde injection est faite le lendemain.

On constata un amaigrissement sensible au bout de trois jours, l'un creva le cinquième jour au matin, l'autre le septième à midi.

Autopsie : congestion intestinale et stomacale, hémorragie intestinale par endroits.

DEUXIÈME EXPÉRIENCE. — Lapin mâle de 2 kilôs, injection intramusculaire.

On pratique à ce lapin une injection de 1 cmc de suspension, suivie d'une seconde injection le lendemain ; le 8^e jour au soir le lapin n'étant pas mort on lui pratique une troisième injection, on le trouva mort le lendemain matin.

De ces expériences il résulte que 0 gr. 0402 représente la dose toxique par kgr. de lapin pour le corps envisagé, ce qui fait 0,0060 de mercure par kgr. d'animal. Et, par comparaison avec le cyanure de mercure et une combinaison organique du cyanure

de mercure, on peut établir le tableau ci-dessous :

Animal	Hg (Cn) ² (Dose toxique)	Hg (Cn) ² C ⁶ H ¹⁴ (Dose toxique)	Produit étudié	Unité
Lapin...	0 gr. 008	0 gr. 01	0 gr. 0102	Kilog.

2^o Préparation de la combinaison obtenue par le Réactif de Nessler et la cyclohexanone.

On met en réaction :

Solution A du réactif.....	380 cme.
Solution B du réactif.....	160 cme.
Cyclohexanone.....	3 gr.

En suivant la marche donnée pour la combinaison acétonique, nous avons obtenu des résultats sensiblement égaux à ceux de M. R. Gros dans sa thèse :

Hg total.....	55,65
Iode.....	35,84
Chlore.....	0,30
Oxygène calculé.....	2,57
Cyclohexanone.....	6,57
Total.....	100,93

Préparations de suspensions injectables.

Ces préparations ont été faites avec les soins indiqués ci-dessus et à des doses telles que 1 cme. de suspension contienne 0 gr. 007936 de mercure.

Préparation des suspensions pour injections.

Nous avons préparé des suspensions aqueuses contenant par centimètre cube 0 gr. 01445 du corps envisagé, poids qui correspond à 0 gr. 00793 de mercure.

Expériences de tonicité.

Première expérience. — Lapin mâle de 2 kilos.

On injecte dans la veine articulaire 1 cmc. de la préparation ci-dessus, en observant toutes les précautions indiquées précédemment. Le lendemain on fit à ce lapin une injection identique. L'animal est resté prostré et immobile de suite après la première injection. On observa un amaigrissement au troisième jour et on le trouva mort le sixième jour au matin.

A l'autopsie, lésion hémorragique sur le duodénum, le rectum, reins très congestionnés.

Deuxième expérience. — Lapin mâle, même poids. Mort le 8^e jour au soir.

De ces deux expériences, on peut conclure que 0 gr. 01445 de produit sont toxiques pour 1 kilo de lapin ; en comparant cette toxicité avec d'autres mercuriels utilisés en thérapeutique on a le tableau suivant :

	Hg (Cn) ^e %	Hg %	Quantité de sel dans 1 cmc.	Teneur en mercure par cmc.	Toxicité pour 1 kg. de lapin
Cyan. de Hg.	100	79 gr. 36	0 gr. 0100	0 gr. 00793	0,008
Cyan. organ. (Véryl). ..	78,26	62 gr. 11	0 gr. 0128	0 gr. 00793	0,010
Corps n° 1..	—	61 gr. 75	0 gr. 01289	0 gr. 00793	0,0102
Corps n° 2..	—	55 gr. 65	0 gr. 01445	0 gr. 00793	0,01445

**3^o Corps n^o 3. — Produit résultant
de la combinaison du réactif de Nessler
avec la glycérine.**

Historique et préparation. — C'est en faisant des séries de précipitation de l'acétone par le réactif de Nessler en présence de glycérine pure (pour donner de la viscosité à nos milieux), que nous avons découvert un dérivé mercuriel nouveau.

Nous avons en effet observé que dans des séries de tubes contenant des traces d'acétone, du réactif de Nessler et de la glycérine, et il se produisait à froid des cristaux blancs gris clairs. Nous avons obtenu des cristaux de même forme en mettant *en contact de la glycérine et du réactif de Nessler convenablement dilué*. On observe à froid la formation des cristaux au bout de 10 à 15 jours et on peut l'obtenir par chauffage au bain-marie au bout de un quart d'heure environ. Les cristaux ainsi obtenus sont des sables clairs, argentés.

Quel est le produit ainsi obtenu ?

Pour le concevoir, il suffit de penser qu'on est en milieu alcalin et en présence d'iodomercurate de potassium, milieu oxydant pour la glycérine, et que les produits d'oxydation de la glycérine, se combinent aux éléments réduits par l'iodomercurate.

Pour concevoir les éléments provenant de l'oxydation de la glycérine, il faut se rappeler les réactions d'oxydation de ce corps ; citons quelques réactions qui s'apparentent avec notre milieu.

Quand on oxyde la glycérine, soit par l'oxygène de l'air en présence de noir de platine, soit par de l'eau de brome en présence de soude, l'oxydation porte à la fois sur la fonction alcool secondaire ou à un mélange de :

Aldéhyde glycérique + dioxyacétone, mélange appelé de la glycérose.

Préparation de notre composé (composé Taillandier, n° 1.

Pour obtenir ce composé rappelons qu'il convient de bien observer la composition du milieu employé, car une alcalinité trop forte, *donne une réduction de l'iodomercurate poussée à l'état d'oxyde jaune ou même de mercure métal.*

Pour l'obtention du composé Taillandier n° 1, les proportions suivantes ont été adoptées :

1^o Formule du réactif de Nessler utilisé.

SOLUTION A :

Bichlorure de mercure.....	13 gr. 55
Iodure de potassium.....	36 gr.
Eau distillée q. s. p.....	300 cme.

SOLUTION B :

Hydroxyde de sodium pur.....	270 gr.
Eau distillée q. s. p.....	1 litre

Composition du milieu de réaction.

Nous prenons les formules A et B du réactif dilué au demi et mélangées au moment du besoin dans les proportions de 5 cmc. de solution A pour 1 cmc. et 5/10 de solution B.

Cette préparation est ensuite mélangée en parties égales avec de la glycérine neutre et pure.

Nous avons obtenu les plus belles cristallisations en laissant la réaction se faire à froid pendant une vingtaine de jours.

En chauffant au bain-marie pendant 15 minutes la préparation, on produit une cristallisation fine par refroidissement, cristallisation qui s'accroît les jours suivants.

Le milieu de réaction ne doit pas brunir, ce qui indique une réaction alcaline trop forte du milieu. Nous avons pu, en effet, en changeant les concentrations des composants du milieu, obtenir de l'oxyde jaune de mercure, et du mercure gris pulvérulent et dans la liqueur filtrée un mélange de produits fortement réducteurs.

De ces observations, il résulte également qu'il est possible d'obtenir d'autres combinaisons que celles que nous avons isolées à l'état cristallisé et nous essayerons d'obtenir ces autres combinaisons.

Essai du produit.

Le produit obtenu doit être soigneusement lavé à l'eau distillée plusieurs fois, puis essoré soigneuse-

ment desséché sous la cloche à vide en présence d'acide sulfurique.

Le produit obtenu s'il a été préparé à froid est en cristaux assez gros, nacré, criant quand on les écrase. Les échantillons légèrement sombres doivent être rejetés car ils contiennent des impuretés.

Les cristaux sont insolubles dans l'eau et l'alcool.

Analyse chimique.

Le dosage du mercure dans le corps envisagé, réalisé par la méthode de Vanino et Treubert nous a donné le chiffre de 77.47 de mercure pour 100 gr. de produit; le même dosage fait par ailleurs par un autre chimiste a donné 77 gr. 51 de mercure pour 100 gr. de produit.

Nous avons observé dans nos analyses quelques variations de l'ordre du 2 à 3 centièmes; elles viennent pensons-nous de la présence d'impuretés constituées par des combinaisons parasites de la réaction principale (combinaison avec l'aldéhyde glycinique, ou avec le méthylglyoxal).

Recherche sur la constitution et la nature du corps.

Si on traite une suspension de produit dans l'eau par de l'acide chlorhydrique étendu et que l'on chauffe, on constate que le produit se dissout peu à peu. La liqueur obtenue, filtrée et étendue, se montre réductrice vis-à-vis de la liqueur de

Fehling. D'autre part, elle contient du mercure.

Il est donc rationnel de penser qu'on est en présence d'une combinaison mercurielle sur une fonction aldéhyde ou cétone (probablement de dioxycétone et d'oxyde de mercure).

Les réactifs divers des cétones ont toujours donné des réactions franches. Cependant, pour établir la formule de ce corps nous attendons d'avoir complété nos travaux sur ce point. Notons enfin que nous n'avons jamais pu déceler ni iode, ni chlore dans ce composé.

Préparation des suspensions pour injections.

Nous avons pulvérisé finement une certaine quantité de produit pour en faire une suspension aqueuse ; les quantités choisies, de façon que 1 cmc. de suspension contienne la même quantité de mercure que 1 cgr. de cyanure de mercure, ont été de 1 cgr. 027. Ces 1 cgr. 027 de produit correspondent à 0 gr. 00793 de mercure.

1^{re} Expérience de toxicité. — Lapin de 2 kgr. 100. mâle.

Un centimètre cube de la suspension fine dans de l'eau distillée est injecté dans la veine auriculaire, après avoir bien mélangé préalablement dans la seringue mise en place sur la veine, le sang de l'animal et la suspension aqueuse.

L'animal se secoue après l'injection et remue peu ensuite. Le lendemain on pratique une nouvelle injection. Les pesées faites chaque jour montrent que l'animal maigrit.

Le septième jour, le lapin n'étant pas mort, on lui refait une troisième injection, il est trouvé mort le lendemain matin. A l'autopsie on trouve de la congestion générale des viscères.

2^e Expérience. — Lapin mâle de 3 kgr.

Une injection intraveineuse dans la veine auriculaire fut pratiquée avec toutes les précautions habituelles ; puis une seconde le lendemain. L'animal resta en état de shock et fut trouvé mort le huitième jour.

3^e Expérience de toxicité. — Lapin mâle de 3 kgr.

Une injection intramusculaire de 1 cmc. de suspension est pratiquée avec aseptie et précautions dans les muscles de la cuisse. L'animal prend une attitude de contraction et d'immobilité.

Le lendemain on lui pratique une seconde injection dans les muscles de l'autre patte.

Les jours suivants il mangea peu.

Le septième jour, l'animal n'étant pas mort, on lui pratiqua une troisième injection intramusculaire ; il fut trouvé mort le 10^e jour au matin.

Autopsie : au point d'injection irritation, points congestifs, petits vaisseaux trombosés.

Etat congestif des viscères.

De ces expériences, il résulte que le produit s'est révélé moins toxique en injections intramusculaires, ceci étant dû, pensons-nous à la vitesse moins grande de dispersion du produit dans l'organisme ; et au point de vue pharmacodynamie, il faut penser que l'élément en circulation qui est peu soluble, est

peu hydrolysé, que la libération de l'iode et du mercure simple ou combiné est assez lente.

Ayant calculé la toxicité d'après nos expériences et en tenant compte de la règle de MM. Fourneau et Melville, nous avons dressé le tableau suivant :

Animal	Hg (Cn) ^a Dose toxique	Véryl Cyanure organ. Dose toxique	Produit essayé	Unité
Lapin	0 gr. 008	0 gr. 0100	0 gr. 0127 à 0 gr. 0130	Kilog.

Ainsi les deux composés dérivés l'un de l'acétone, l'autre de la cyclohexanone se sont montrés d'une toxicité inférieure à celle du cyanure de mercure et cela sans doute pour les raisons que nous avons indiquées. Ces deux corps sont particulièrement intéressants pour la thérapeutique antisypilitique puisqu'ils contiennent deux éléments spécifiquement actifs : l'iode et le mercure.

Enfin, de ces éléments mercuriels est éliminé le radical cyanure essentiellement toxique par lui seul.

Le composé préparé par nous-même est également d'une toxicité inférieure au cyanure de mercure.

Toute cette série de composés dérivés du réactif de Nessler et des corps à fonction aldéhyde ou cétones (dérivés halogénomercurel de MM. Bougault et Gros et dérivés mercuriels du type du composé préparé par nous-même) sont fort intéressants pour le chimiothérapeute et le pharmacologue.

Nous en poursuivrons l'étude et pensons qu'ils sont dignes d'intérêt scientifique et pratique.

CONCLUSIONS

Cet ouvrage comprend :

1^o Un exposé de la toxicologie générale des composés mercuriels utilisés en thérapeutique ainsi que les idées et les connaissances nouvelles sur cette matière.

2^o Une étude de la pharmacodynamie des principaux composés mercuriels ; propriété spirillicide, action diurétique, toxicité, et destinée dans l'organisme ;

3^o La description de la technique la plus rationnelle de détermination de la dose toxique ;

4^o Des recherches expérimentales sur la toxicité de trois composés mercuriels nouveaux; deux préparés par MM. Bougault et Gros et l'autre découvert et préparé par nous. Nous avons trouvé que la toxicité de ces trois composés est inférieure à celle du cyanure de mercure et montré l'intérêt que présentent plus spécialement les deux composés de MM. Bougault et Gros, à cause des 2 éléments

spirillicides qu'ils contiennent : l'iode et le mercure ;

5° Une bibliographie des publications et des documents les plus importants sur cette question.

Vu : le Doyen,
BALHAZARD.

Vu : le Président de la thèse,
M. TIFFENEAU.

Vu et permis d'imprimer :
Le Recteur de l'Académie de Paris,
S. CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- Agamennone (M.).* — La cura della sifilide con le iniezioni eudovenosa di Enesol (Giornale ital delle malattie veneree e della pelle, 20 julio 1912).
- Annales Merck*, avril 1905, p. 67.
- Achitouv.* — Elimination aqueuse par un abcès involontaire causé par le Novasurol (Bull. et Mém. Soc. Méd. des Hôpitaux, 1928, 1, 421).
- Aldrich (C. A.) et Clure (W. Mac.).* — Time required for disappearance of intradermally injected salt solution (Journ. of Amer. Med. Ass., 1923, 81. A. 293). The intradermal salt solution test. (Journ. of Amer. Med. Ass., 1924, 82, B. 1425).
- Almkvist (J.).* — Beitrage zur Kenntniss der Ausscheidung des Quecksilbers insbesondere durch den Magen-Darm-Kanal (Archiv. f. exp. Path. u. Pharm., 1918, 82, 221).
- Baudouin et Lewin.* — Le dosage des matières réductrices du sang (Bull. Soc. Chim. Biol., 1928, 10, 977).
- Belitrandi (L.).* — Contribution à l'étude clinique d'un nouveau diurétique mercuriel, le Neptal (Thèse Méd. Bordeaux, 1928).
- Bertin et Vanhoecke.* — Les états fébriles consécutifs aux injections mercurielles solubles (Ann. des Mal. vénér., mars 1910).
- Bertrand (L.).* — Deux guérisons d'affections syphilitiques de la moelle obtenues par les injections intrarachidiennes d'électr. Hg (Bull. de la Soc. de Méd. d'Anvers, mai-juin 1911).
- Beytout (G.).* — L'hexaméthylène-tétramine ou uroformine. Thèse Doct. pharm. Nancy, 1922, p. 43 et 49. R. Douris et G. Beytout, C. R. Acad. Sc., 1923, 176, p. 107. R. Douris et G. Beytout, Bull. Sc. pharm., 1923, 30, p. 76.
- Bleyer (L.).* — Erfahrungen über die Novasuroidiurese (Klin. Woch., 1922, 1, 1940).

- Bodnar (J.) et Szep (E.).* — Ultramikromethode zur Bestimmung des Quecksilbers (Bioch. Ztschr., 1929, 205, 219).
- Bohn (H.).* — Fortgesetzte Studien über Novasurol, seine Wirkung bei verschiedener Lebensalter und bei Diabetikern, sowie sein etwaiger Einfluss auf Ionenverschiebung im Organismus (Klin. Woch., 1924, 3, 1413, et Deutsches Archiv. f. Klin. Med., 1923, 143, 225).
- Experimentelle Studien über die diuretische Wirkung des Novasurols (Ztschr. f. ges. exp. Med., 1923, 31, 303).
- Bouan.* — Note sur l'emploi du salicylarsinate de mercure ou Enésol-nouveau sel mercuriel injectable (Bull. Méd. de Toulouse, mai 1905).
- Bodin (E.).* — Note sur l'emploi du salicylarsinate de mercure dans le traitement de la syphilis (Bull. Soc. Franc. Derm. et Syph., janvier 1909. Note sur le choix des préparations mercurielles injectables dans le traitement de la syphilis (La clinique, 20 août 1909).
- Breton.* — Note sur le salicylarsinate de mercure ou Enésol (Gaz. des Hôp. de Paris, 12 juillet 1904).
- Balzer.* — Les injections mercurielles. Congrès de Médecine française, 1904.
- Les maladies vénériennes. Nouveau traité de Médecine et de Thérapeutique (Brouardel et Gilbert) Baillière 1921.
- Barbier.* — Mercure, Arsénic, Bismuth dans le traitement actuel de la syphilis. Thèse Paris, 1923.
- Bernard.* — Syphilis retardées par le traitement abortif (Bruxelles Médical, mars 1924).
- Brocq.* — A propos du traitement de la syphilis (Presse médicale, 17 mars 1922).
- Bruno (D.).* — Il mercurio colloïdale lectrico (Electr. Hg) in terapia oculare, 20 septembre 1912.
- Booth (H.-S.) Schreiber (N.-E.) et Zwick.* — La détermination de traces de mercure, la sensibilité des essais qualitatifs pour le mercure, nouvelle méthode de recherche du mercure sensible au milliardième (Bull. Soc. Chim., 1926, 40, 156 et Journ. of Amer. Chem. Soc., 1925, 47, 2625). La détermination de traces de mercure ; dosage du mercure en présence de matières organiques (Bull. Soc. Chim., 1926, 40, 1242 et Journ. of Amer. Chem. Soc., 1925, 48, 1815).

- Brock (J.)*. — Ueber das Auftreten hämorrhagischer Kolitis als einzige Strörung nach Novasurolinjektion (Klin. Woch., 1922, 1, 1051).
- Broun (D.)*, *Karser (F.)*, *Sfiras (J.)*. — Dosage de petites quantités de mercure dans les liquides organiques et dans les tissus (Bull. Soc. Chim. biol., 1930, 12, 504).
- Brunn (F.)*. — Salyrgan ein neues injizierbares Diuretikum (Wien. Klin. Woch., 1924, 37, 901).
- Buchtala (H.)*. — Ueber das Verhalten des Quecksilbers gegenüber dem menschlichen und auch tierischen Organismus bei den üblichen Therapeutischen Applikationsarten. Neue Methode für den quantitativen Nachweis des Quecksilbers im Harne und im Gewebe (Ztschr. f. Physiol. chem., 1913, 83, 249).
- Carle*. — Thérapeutique des maladies vénériennes. Paris, Doin, 1925. A propos de la guérison spontanée de la syphilis (Bruxelles médical, juillet 1924).
- Carrieu*. — Des injections intrarachidiennes d'Electromercurool dans le tabès et les méningo-myélites chroniques (Montpellier Médical, 12 décembre 1909). Du traitement du tabès par la rachicentèse et les injections sous-arachnoïdiennes d'Electromercurool (Montpellier Médical, 21-28 août 1910).
- Claisse et Joltrain*. — Méningite aiguë syphilitique avec guérison (Bull. de la Soc. Méd. des Hôp. de Paris, 4 mars 1908). Emploi du mercure colloïdal en injection intra-veineuses et intra-rachidiennes et son mode d'action (La Clinique, 7 août 1908).
- Chabanier (H.)*, *Lebert (M.)* et *Lumière (F.)*. — Analyse physiologique de l'action du 440 B (ou Neptal) (Journal d'Urologie, 1928, 25, 33).
- Chabrol (E.)*, *Charonnat (R.)*, *Maximim (M.)*, *Porin (J.)*, *Bocquentin (A.)*. — Recherches expérimentales sur l'action cholérétique du Neptal (C. R. Soc. Biol., 1929, 3, 991).
- Chevallier (P.)*. — Le problème de la guérison de la syphilis (Bulletin de la Société de thérapeutique, 14 novembre 1928).
- Coignet*. — Note sur un nouveau sel mercuriel insoluble injectable (C. R. Soc. Méd. de Lyon, 5 juin 1904).
- Davidexo (G.-A.)*. — Contribution à l'étude des voies d'élimi-

- nation du mercure de l'organisme (Ann. des maladies vénér., nov. 1907 ; Thèse de Bucarest, 1906).
- Decrop et Selle.* — Bulletin de la Société de dermatologie et de syphiligraphie, décembre 1922.
- Delaville (M.) et Broun (D.).* — Dosage du chlore dans les organes et dans le sang (Bull. Soc. chim. biol., 1927, 9, 621).
- Duclaux (J.).* — Thèse Doct. Sciences, Paris, 1905.
- Duhot.* — Le mercure colloïdal électrique dans le traitement local du chancre syphilitique (Ann. de la Polyclin. centr. de Bruxelles, juin 1908).
- Duron (R.).* — Des facteurs extra-rénaux de la diurèse par les sels de mercure. Thèse Med. Paris, 1929.
- Dussillol.* — Les injections d'Electrargol et d'Electromercuriol dans les maladies infectieuses. Thèse de Bordeaux, 1912.
- Ellinger (A.).* — Die Angriffspunkte der Diuretica (Klin. Woch., 1922, I, 249).
- Emeng.* — Le traitement actuel de la syphilis. Paris, Baillière, 1921.
- Fabre (R.).* — Etude du dosage du mercure dans les urines (Journ. Pharm. et Chim., 1920, 22, 81).
- Sur une réaction du véronal et des hypnotiques dérivés de l'acide barbiturique (Journ. Pharm. et Chim., 1922, 26, 241).
 - Sur l'hydrolyse des dérivés xanthylés du véronal et des hypnotiques de la série barbiturique, son importance en toxicologie (Journ. Pharm. et Chim., 1923, 27, 337).
- Fabre (R.) et Josset.* — Journ. de Pharm. et Ch. 1923 (7^e s. 28 p., 81, 89 J. Josset, Contribution à l'étude toxicologique du cyanure de mercure. Thèse Doct. pharm. Univ. Nancy, 1923.
- Fehér (S.).* — Salyrgan diurese und zirkulierende Blutmenge (Wien. Klin. Woch., 1929, 42, 964).
- Flandin.* — Guérit-on la syphilis (Bulletin méd. franç., novembre 1928).
- Fleury et Marquet.* — Contribution à l'étude des sucres réducteurs par les solutions alcalines d'iodomercurate (Journ. Pharm. et Chim., 1929, 10, 292).
- Fourneau (E.) et Melville (K.-I.).* — I. Studies in mercurial chemo-

- therapy concerning mercurial toxicity, its evaluation, mechanism and relation to chemical constitution. — II. The quantitativ estimation of mercurial diuresis and its relation to chemical constitution (Journ. of Pharm. and exp. Therap., 1931, 51-21 et 47).
- Govaerts (P.)*. — L'action diurétique du Novasurol est-elle d'origine rénale ou tissulaire (Arch. int. Pharm. et Ther., 1929, 36, 99).
- Gremels (H.)*. — Ueber die Wirkung einiger Diuretika am Starlingschen Herz-Lungen-Nierenpräparat (Archiv. f. exp. Path. u. Pharm., 1928, 130, 61).
- Grenet, Levent, Pélissier*. — Les syphilis viscérales tardives. Masson, 1927.
- Hassencamp*. — Novasurol als Diureticum (Klin. Woch., 1922, 1, 641, d'après Zentralblatt f. inn. méd., 1922, 43, 105).
- Hatzieganu (I.), Gavrilă (I.) et Borbil*. — Action des diurétiques mercuriels sur l'hydrémie, la chlorurémie, l'azotémie et les éliminations urinaires (C. R. Soc. Biol., 1928, 2, 1813).
- Heinzelmann (A.)*. — Zur Kolorimetrischen Bestimmung des Quecksilbers im Harn (Chemiker Ztg., 1911, 35, 721).
- Heymans (C.) et Regniers (P.)*. — Sur l'action vasculaire et sympathique de l'ergotamine et de l'ergotinine (Arch. intern. pharmacodyn. et Ther., 1927, 33, 247).
- Hoff*. — Zur Frage des Oedems und der Novasuroidiurese (Klin. Woch., 1925, 4, 1185).
- Iversen (P.) et Hecht Johansen*. — Pathogenese und Resorption von Trans und Exsudaten in der Pleura (Salyrgan Wirkung) (Klin. Woch., 1929, 8, 300).
- Jackson (D.E.)*. — The pharmacological action of mercury in organical combination (Journ. of Pharm. and exp. Therap., 1926, 29, 471).
- Jean*. — Note sur la réduction des sels de mercure par le formol et l'eau oxygénée (Bull. Soc. Pharm. Bordeaux, 1929, 4, 233).
- Jeanselme*. — Conduite générale du traitement de la syphilis (L'hôpital, avril 1921).
- Jendrassik*. — Das Kalomel als Diuretikum (Deutsches Arch. f. Klin. Med., 1885, 85, 38, 499).
- Kaewel (R.) et Kuhn (R.)*. — Gibt es bakterizid wirkende Mit-

- tel welche indie Gallenblase ausgezchieden werden ?
(Archiv. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, 125, 242).
- Keeser (R).* — Ueber die Lokalisation des Veronals, der Phenylethyl und Diallyl barbitursäure im Hebirn (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, 125, 251).
- Ueber den Nachweis von Coffen Morphin und Barbitürsäure-derivaten im Gehirne (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, 127, 230).
 - Die Bedeutung der Sublimation für die Erforschung pharmakologischer Fragen (Archiv. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, 147, 360).
- Kayser.* — Fac. de Pharmacie. Thèse de Paris, 1931.
- Keith (M.-M.) et Whelan (M.).* — The effect of Novasural on the composition of blood and urine (Amer. Journ. of Physiol., 1925, 72, 195).
- Knudd O. Moller.* — Experimentelle Untersuchungen über die Pharmakologie des Salyrgans (Archiv. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, 148). I. Untersuchungen über die Salyrgan diurese bei Kaninchen., p. 56. II. Untersuchungen über die Nierenschädigende Wirkung des Salyrgans bei Kaninchen, p. 67.
- III. Untersuchungen über die Quecksilberausscheidung nach Verabfolgung von Salyrgan an Menschen (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, 148, 81).
 - IV. Untersuchungen über die Chemie des Salyrgans (Archiv. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, 153, 109).
 - V. Das Verhalten des Quecksilbers im Organismus nach Verabfolgung von Salyrgan Fortgesetzte Untersuchungen über die Salyrgannephritis bei Kaninchen (Archiv. f. exp. Path. u. Pharm., 1930, 154, 263).
 - Zur Quantitativen Bestimmung kleiner Quecksilbermengen in organischen substanzen (Bioch. Ztschr., 1930, 223, 372).
- Laffont.* — Contribution à l'étude de la diurèse mercurielle par le Neptalen Médecine vétérinaire. Thèse vét. Toulouse, 1930.
- Launoy (L.).* — A propos des épreuves biologiques et en particulier de l'épreuve dite « d'activité thérapeutique » exigées pour les composés amino-arsénoïques (Journ. Pharm. et Chim., 1928, 7, 49).
- Launoy (L.) et Leroux (H.).* — Imperméabilité méningée du

- mercure au cours d'un traitement hydrargyrique prolongé (C. R. Soc. Biol., 1902, 54, 1483).
- Lecène, d'Allaines et Wolfromm.* — Analyse du 440 B. (Neptal) (Presse Méd., 1928, 12, 184).
- Lemesic (Marija).* — Prüfung diuretischer Mittel an der isolierten Kaninchenniere (Klin. Voch., 1923, 2, 1455).
- Lévy (Dr Jeanne).* — Essais et dosages biologiques des substances médicamenteuses (Paris, Masson, 1930, p. 123).
- Lévy-Franckel.* — Les données actuelles du traitement de la syphilis (Journal de Médecine de Paris, 1922).
- Loiselet.* — Que devient le mercure dans le traitement de la syphilis (Ann. des labor. Clin., n° 1, 1928).
- Lomholt (S.).* — Die Zirkulation des Quecksilbers im Organismus (Archiv. f. Derm. u. Syphilis, 1918, 126, 1).
- Absorption and Elimination of merbury (British Journ. of Derm. and Syph., 1929, 32, 353).
- Lomholt (S.) et Christiansen (J.-A.).* — Bestimmung kleiner Mengen Quecksilber in organischen Substanzen (Bioch. Ztschr., 1913, 55, 216).
- Bestimmung kleiner Mengen Quecksilber in organischen Substanzen (Bioch. Ztschr., 1917, 84, 356).
- Marlinger (B.).* — Todesfall nach einmaliger Novasurol Injektion (Klin. Woch., 1922, 1, 545, d'après Med. Klin., 1922, 18, 113).
- Melville (K.-I.).* — Mercurial salivation (Arch. in Pharm. et Thér., 1930, 37, 144).
- Melville (K.-I.) et Stehle (R.-L.).* — Novasurol diurese (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1927, 123, 175).
- Molitor (H.) et Pickl (E.).* — Ueber die Wirkung der Gewebsdiuretika (Wien. Klin. Woch., 1922, 35, 389).
- Mulhing (A.).* — Studien über die diuretische Wirkungsweise von Quecksilber (Ausgeführt mit Novasurol) (Münchener Med. Woch., 1922, 68, 1447).
- Muller (J.).* — Tierexperimentelle Untersuchungen über die Verteilung des Quecksilbers im Organismus, und Klinische Erfahrungen über die Ausscheidung desselben nach Salyrganinjektion (Arch. f. exp. Path. u. Pharm., 1929, 141, 1).
- Ueber die Verteilung des Quecksilbers auf die verschiedenen Organe von Hunden nach Salyrganinjektion (Deutsche Med. Woch., 1928, 54, 1881).

- Nick.* — Etude clinique sur les propriétés diurétiques du composé mercuriel 440 B. Thèse Méd., Lille, 1928.
- Noguchi (I.).* — Experimentelle Beiträge zur Kenntniss der Novasurolwirkung (Archiv. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, 111, 295).
- Giftwirkungen an der überlebenden Froschniere (Archiv. f. exp. Path. u. Pharm., 1926, 112, 343).
- Nonnenbruch (W.).* — Ueber die Veränderungen im Blut nach Harnstoffgaben (Archiv. f. exp. Path. u. Pharm., 1921, 89, 200).
- Untersuchungen über die Blutkonzentration (Archiv. f. exp. Path. u. Pharm., 1921, 91, 332).
- Ueber Beziehungen der Gewebe zur Diurese und über die Bedeutung der Gewebe als Depots (Deutsche M'd. Woch., 1922, 48, 183).
- Ueber die Wirkung des Novasurols auf Blut und Diurese (Münchener Med. Woch., 1922, 68, 1282).
- Offenbacher (R.).* — Ueber die Behandlung anhydropischer Herzkranker mit Nevasurol (Klin. Woch., 1928, 7, 1926).
- Ogier et Kohn-Abrest.* — Traité de chimie toxicologique. Paris, Doin, 1924.
- Palme (H.).* — Eine Methode zur electrolytischen Bestimmung von Quecksilber im Harn (Ztschr. f. Physiol. chem., 1914, 89, 345).
- Pauly et Jambon.* — Un cas de syphilis cérébrale traitée avec succès par les injections d'Enésol (C. N. Soc. Nation. Méd. de Lyon, 24 septembre 1904).
- Pinard (M.).* — Les causes d'échecs de la stérilisation de la syphilis. (Bull. de la Soc. de Dermatologie et syphiligraphie, mai 1921)
- Dangers des traitements insuffisants et interrompus (Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux, févr. 1928).
- Paul et Kronig.* — D'après Lambling, Précis de biochimie p. 85, 3^e édit. Paris, 1921 Masson, édit.
- Pomaret.* — L'activité spirillicide comparée des divers groupes, de médicaments antisypilitiques (D. Congrès de Derm. et Syphyl. Strasbourg, 1923, Ann. Mal. Vénér., octobre 1923, p. 737).
- Raab (W.).* — Beziehungen zwischen Diurese und Wassergehalt des Blutes (eine Einwirkung von Pituitrin ? Salyrgan und Harnstoff) (Münchener Med. Woch., 1928, 75, 2207).

- Raaschou (P.-E.)*. — Eine mikrochemische Quecksilberbestimmungs Methode. (Ztschr. f. Anal. chem., 1910, 49, 172).
- Redlich (F.)*. — Tetale Quecksilber Intoxikation nach einmaliger Novasurol Injektion (Wien. Klin. Woch. 1925, 38, 359).
- Renault (Alex.)*. — Discussion sur les avantages de l'association de l'arsenic au mercure dans le traitement de la syphilis (Bull. Soc. de thérapeut., 23 janvier 1912).
- Rowntree (L.-G.), Keith (M.-M.), Barrier (Ch. W.)*. — Novasurol in the treatment of ascites in hepatic disease (Journ. of. amer. Med. Assoc., 1925, 85, B. 1187).
- Rupp et Lehmann*. — Analyse totale du cyanure de mercure (Journ. Pharm. et Chim., 1908, 27, 445).
- Saxl (Paul)*. — Protokoll der Gesellschaft der Aerzte in Wien. (Wiener Klin. Woch., 1920, 33, 179).
- Saxl (P.) Heilig (R.)*. — Über die diuretische Wirkung von Novasurol und anderen Quecksilber Injektionen (Wien. Klin. Woch., 1920, 33, 943).
- Saxl (P.) et Heilig (R.)*. — Ueber die Novasuroidiurese (Wien. Arch. f. inn. Med., 1921, 3, 141).
- Ueber die Novasurol diurese (Ztschr. f. ges. exp. Med., 1923, 38, 64).
- Schmidl (S.)*. — Contribution à l'étude expérimentale et clinique de quelques diurétiques mercuriels de la série cyclique. Thèse Méd. Paris, 1927.
- Schmidt (R.)*. — Ueber Diureseversuche an überlebenden Froschnieren (Archiv. f. exp. Path. u. Pharm., 1922, 95, 267).
- Seyderheim et Lampe*. — Die Blut Bestimmung (Ergeb. der inn. Med., 1925, 27, 250).
- Sicard (J.-A.), Fabre (R.) et Forestier (G.)*. — La lipodiérèse chez l'homme (Bull. soc chim. biol., 1923, 5, 413).
- Solimann (T.) et Hanzlick (P.)*. — An introduction to experimental Pharmacology (Philadelphie Saunders, 1928).
- Spacu (G.) et Suciù (G.)*. — Eine neue Schnellmethode zur Bestimmung des Quesksilbers (Ztschr. f. Anal. chem., 1929, 77, 334).
- Eine neue Schnellmethode zur mikrochemischen Bestimmung des Quecksilbers (Ztschr. f. Anal. Chem., 1929, 78, 244).
- Tancanelli*. — Nouvelles observations d'un syndrome ganglionnaire consécutif à la reprise d'injections mercurielles

et arsenobenzoliques chez des malades atteints de syphilis latente (Ann. des mal. vénér., mars 1926, p. 161).

Tiffeneau (M.). — Article « Mercure » in Dictionnaire de Physiologie, par Charles Richet (Alcan, éditeur), 1928, 10, 662).

Touraine. — Le mercure dans le traitement de la syphilis (Journ. Méd. franç., mars 1923).

Vanino et Treubert. — Voir J. Pharm. Chim. (8). t. XI, p. 193.

Winternitz (L.). — Novasurol Studien (Klin. Woch., 1928, 7, 401).

Yamagushi (T.). — Studien über Flüssigkeits austausch bei Nierengesunden und kranken Hunden (Tohoku. Journ. of. exp. Med., 1927, 9, 501).

Zieler (K.). — Novasurol, ein neues Quecksilber Salz zur Syphilisbehandlung (Münchener Med. Woch., 1917, 64, 1257).

1354. — Imp. de la Faculté de Méd., Jouve et Cie, 13, rue Racine, Paris.— 6-31
